

#2

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 3406416 A1**

②1 Aktenzeichen: P 34 06 416.8  
②2 Anmeldetag: 22. 2. 84  
④3 Offenlegungstag: 30. 8. 84

⑤1 Int. Cl. 3:  
**C07 D 233/61**

C 07 D 233/60  
C 07 D 233/56  
C 07 D 403/06  
A 61 K 31/415  
A 61 K 37/64

DE 3406416 A1

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1  
28.02.83 US 470112

⑦1 Anmelder:  
American Cyanamid Co., Wayne, N.J., US

⑦4 Vertreter:  
Wächtershäuser, G., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.,  
Pat.-Anw., 8000 München

⑦2 Erfinder:  
Wright jun., William Blythe, Woodcliff Lake, N.J.,  
US; Press, Jeffery Bruce, Tuxedo, N.Y., US

Behörden-Signatur

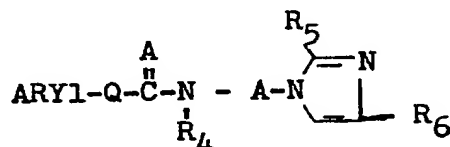
⑤4 N-[ $\omega$ -(1H-Imidazol-1-yl)-alkyl]-arylamide

Es werden neue N-[ $\omega$ -(1H-Imidazol-1-yl)-alkyl]-arylamide beschrieben, welche die Eigenschaft aufweisen, das Enzym Thromboxan-synthetase zu inhibieren, und welche darüber hinaus bei der Behandlung von Hypertension und myokardialer Ischämie brauchbar sind.

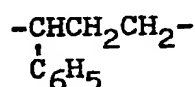
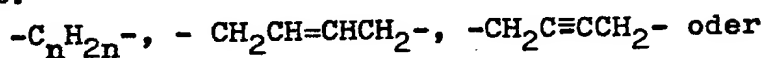
DE 3406416 A1

P a t e n t a n s p r ü c h e

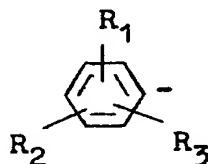
1. Verbindung der folgenden Formel



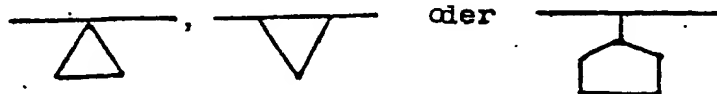
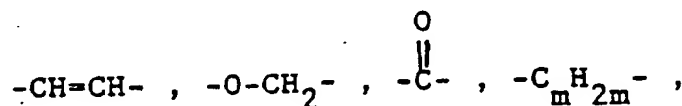
wobei A eine zweiwertige Einheit der folgenden Formeln bedeutet:



worin n für eine ganze Zahl von 2 bis einschließlich 8 steht, ARYL für 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Diphenylmethyl, 9-Fluorenyl oder eine Einheit der folgenden Formel steht:



worin  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  jeweils Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Carboxy, Amino, Alkyl( $C_{1-4}$ ), Alkoxy( $C_{1-4}$ ), Benzylamino, Allylamino, Alkyl( $C_{1-3}$ )-amino, Dialkyl( $C_{1-3}$ )-amino, Alkyl( $C_{1-3}$ )-thio, Alkyl( $C_{1-3}$ )-sulfonyl, Acetyl, Acetylamino, Phenyl oder Benzoyl bedeuten; Q für eine zweiwertige Einheit der folgenden Formeln steht:

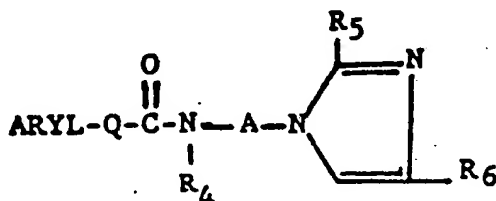


- 53 - 2.

worin m für 0, 1, 2 oder 3 steht;  $R_4$  für Wasserstoff, Alkyl( $C_{1-3}$ ) oder Benzyl steht; und  $R_5$  und  $R_6$  jeweils Wasserstoff, Alkyl( $C_{1-3}$ ) oder Phenyl bedeuten; sowie die pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalze derselben.

2. Verbindung nach Anspruch 1, nämlich  
 4-Chlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid,  
 3-Chlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid,  
 4-Brom-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid,  
 3,4-Dichlor-N-[4-(1H-imidazol-1-yl)-butyl]-benzamid,  
 4-Brom-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid,  
 4-Chlor-N-[3-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid,  
 3-Chlor-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid,  
 4-Chlor-N-[3-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid,  
 3,4-Dichlor-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid,  
 4-Trifluormethyl-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid,  
 4-Trifluormethyl-N-[4-(1H-imidazol-1-yl)-butyl]-benzamid  
 oder  
 N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-4-methylbenzolacetamid-hemifumarat.

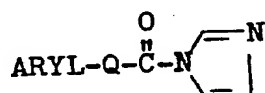
3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der folgenden Formel:



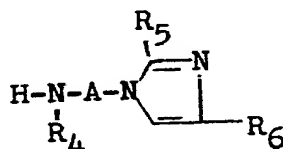
worin A, ARYL,  $R_4$ ,  $R_5$  und  $R_6$  und Q die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Säure der Formel ARYL-Q-COOH, worin ARYL

- 54 - 3.

und Q wie vorstehend definiert sind, mit 1,1'-Carbonyl-  
imidazol in einem inerten Lösungsmittel und bei Umge-  
bungstemperaturen kondensiert, um ein Zwischenprodukt  
der folgenden Formel zu erhalten:

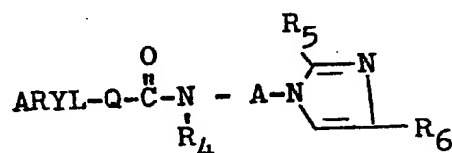


worin ARYL und Q die oben angegebene Bedeutung haben,  
und das Zwischenprodukt mit einem Diamin der Formel:



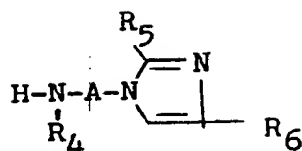
worin A, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> die oben angegebene Bedeutung  
haben, in einem inerten Lösungsmittel und bei der  
Rückflußtemperatur umgesetzt.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung  
der folgenden Formel:



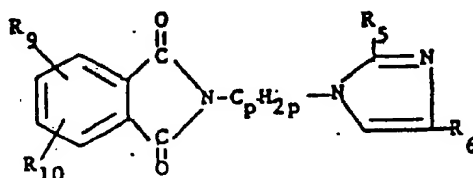
worin A, ARYL, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> und Q die in Anspruch 1 ange-  
gebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man  
eine Verbindung der Formel ARYL-Q-COOX, worin X für  
Chlor, Brom oder eine Einheit der Formel -O-CO-Q-ARYL  
steht, worin ARYL und Q die oben angegebene Bedeutung  
haben, mit einem Diamin der folgenden Formel:

- 55 - 4



worin A,  $R_4$ ,  $R_5$  und  $R_6$  die oben angegebene Bedeutung haben, in einem inerten Lösungsmittel bei Umgebungstemperaturen und in Gegenwart eines Säureakzeptors kondensiert.

5. Verbindung der folgenden Formel:



worin p für eine ganze Zahl von 3 bis einschließlich 10 steht,  $R_5$  und  $R_6$  jeweils Wasserstoff, Alkyl( $C_{1-3}$ ) oder Phenyl bedeuten; und  $R_9$  und  $R_{10}$  jeweils Wasserstoff, Halogen, Alkyl( $C_{1-3}$ ), Nitro oder Amino bedeuten, mit der Maßgabe, daß  $R_9$  und  $R_{10}$  nicht beide Wasserstoff sein können, falls p für 3 steht; und die pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalze derselben.

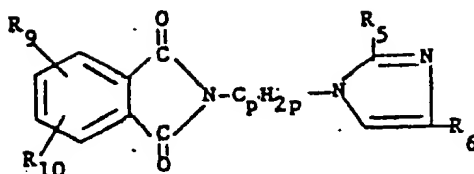
6. Verbindung nach Anspruch 5, nämlich  
 2-[4-(1H-Imidazol-1-yl)-butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion,  
 2-[6-(1H-Imidazol-1-yl)-butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion,  
 2-[5-(1H-Imidazol-1-yl)-pentyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion,  
 oder 2-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der folgenden Formel:

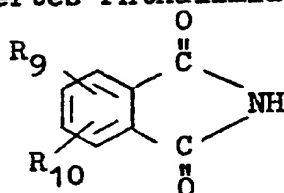
22.00.04

3406416

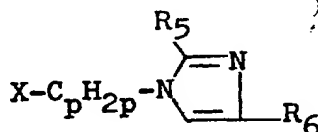
- 56 - 5 -



worin p, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>9</sub> und R<sub>10</sub> die in Anspruch 5 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man ein substituiertes Phthalimid der folgenden Formel:

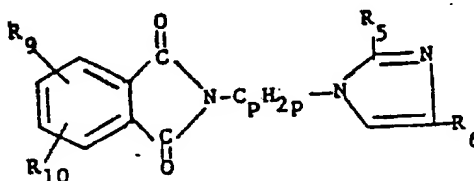


worin R<sub>9</sub> und R<sub>10</sub> die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem substituierten N-Halogenalkylimidazol der folgenden Formel:



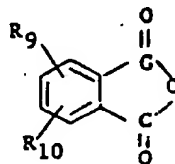
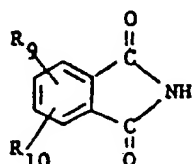
worin p, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> die oben angegebene Bedeutung haben und X für Chlor, Brom oder Jod steht, in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur von 30 bis 100°C kondensiert.

8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der folgenden Formel:

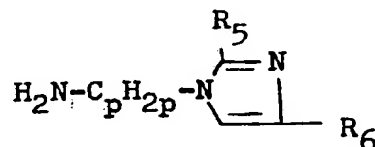


- 57 - 6.

worin  $p$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_9$  und  $R_{10}$  die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man ein substituiertes Phthalimid oder Phthalsäureanhydrid der folgenden Formeln:



worin  $R_9$  und  $R_{10}$  die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem N-Aminoalkylimidazol der folgenden Formel:



worin  $p$ ,  $R_5$  und  $R_6$  die oben angegebene Bedeutung haben, in einem hochsiedenden, inerten Lösungsmittel bei 140 bis 190°C kondensiert.

9. Ein Thromboxan-synthetase-Enzym inhibierendes Mittel in Dosisform, umfassend etwa 10 mg bis etwa 700 mg einer Verbindung nach Anspruch 1 zusammen mit einem pharmakologisch akzeptablen Träger.

22.02.84

3406416

7.

1A-4507

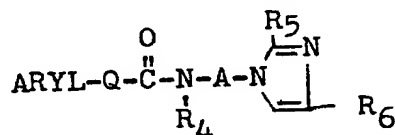
AMERICAN CYANAMID COMPANY  
Wayne, N. J., USA

---

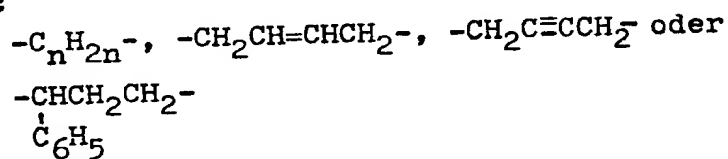
N-[ω-(1H-Imidazol-1-yl)-alkyl]-arylamide

---

Die vorliegende Erfindung betrifft neue organische Verbindungen, und zwar, genauer gesagt, neue N-[ω-(1H-Imidazol-1-yl)-alkyl]-arylamide, welche durch die folgende Strukturformel dargestellt werden können:



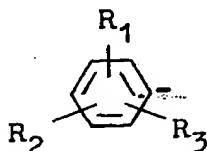
Dabei bedeutet A eine zweiwertige Einheit der folgenden Formeln:



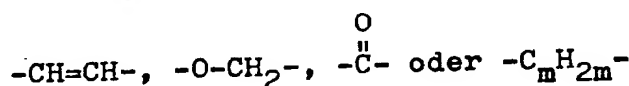


- 2 - 8.

worin n für eine ganze Zahl von 2 bis einschließlich 8 steht, ARYL für 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Diphenylmethyl, 9-Fluorenyl oder für eine Einheit der folgenden Formel steht:



worin  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Carboxy, Amino, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzylamino, Allylamino, Alkylamino mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in jeder Alkylgruppe, Alkylthio mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Alkylsulfonyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Acetyl, Acetamido, Phenyl oder Benzoyl, Q bedeutet eine zweiwertige Einheit der folgenden Formeln:

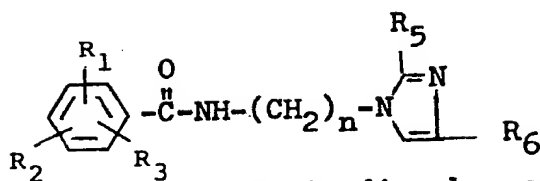


worin m für 0, 1, 2 oder 3 steht;  $R_4$  bedeutet Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl; und  $R_5$  und  $R_6$  sind jeweils unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff, Phenyl und Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann durch die nachfolgende Strukturformel dargestellt werden:

22.02.64

3406416

- 3 - 9.

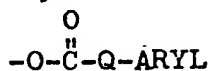


worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, n, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Die organischen Basen der vorliegenden Erfindung bilden nichttoxische Säureadditionssalze mit einer Vielzahl von pharmakologisch akzeptablen, organischen und anorganischen, salzbildenden Reagentien. Derartige Säureadditionssalze werden erhalten durch Vermischen der organischen, freien Base mit einem oder mehreren Äquivalenten einer Säure, zweckmäßigerweise in einem neutralen Lösungsmittel, und zwar mit Säuren, wie Schwefelsäure, Phosphorsäure, Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Maleinsäure, Sulfaminsäure, Citronensäure, Milchsäure, Apfelsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Essigsäure, Benzoesäure, Fumarsäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure und dergl. Für die Zwecke dieser Erfindung sind die freien Basen ihren nichttoxischen Säureadditionssalzen äquivalent. Die Säureadditionssalze der organischen Basen der vorliegenden Erfindung sind im allgemeinen kristalline Feststoffe, welche in Wasser, Methanol und Ethanol relativ löslich sind, jedoch in nicht-polaren, organischen Lösungsmitteln, wie Diethylether, Benzol, Toluol und dergl., relativ unlöslich sind.

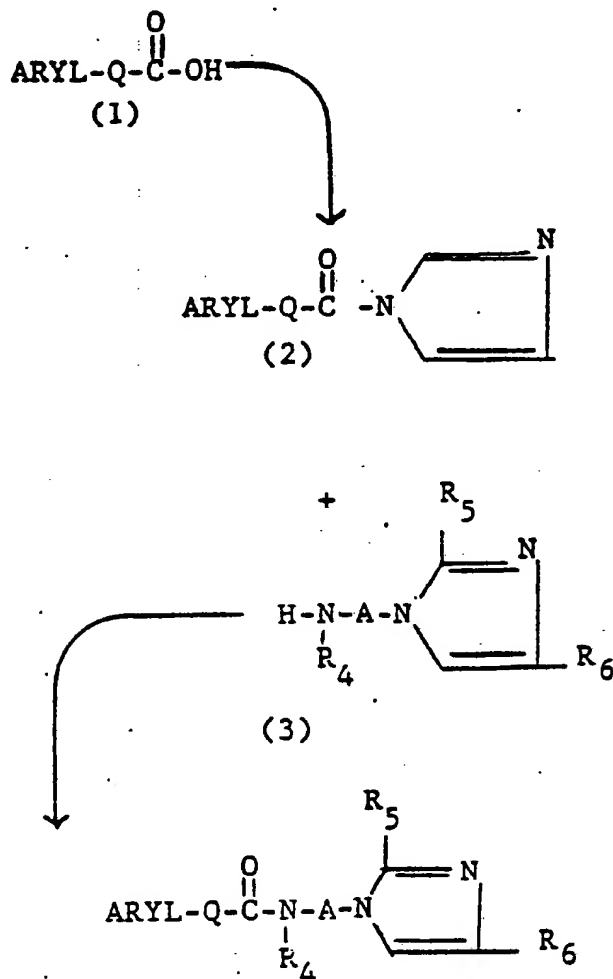
Die neuen Verbindungen der vorliegenden Erfindung können leicht gemäß den nachfolgenden Reaktionsschemata hergestellt werden. Darin haben ARYL, Q, R<sub>4</sub>, A, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> die oben angegebenen Bedeutungen; R<sub>7</sub> steht für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Allyl oder Benzyl; R<sub>8</sub> steht für Benzyl oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen; und X bedeutet Chlor, Brom oder eine Einheit der folgenden Formel:

- 4 - 10.



worin ARYL und Q die oben angegebene Bedeutung haben und das resultierende Anhydrid symmetrisch ist.

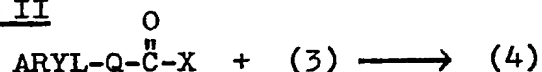
Methode I



Bei der Methode I wird eine zweckentsprechend substituierte Säure (I) mit 1,1'-Carbonyldiimidazol in einem inerten Lösungsmittel, wie Dioxan, Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran, bei Umgebungstemperaturen während 1 bis

3 Stunden umgesetzt, um die Zwischenprodukte (2) zu erhalten. Die Behandlung der Zwischenprodukte (2) mit einem zweckentsprechend substituierten 1H-Imidazol-1-alkanamin (3), und zwar entweder in Form der freien Base oder als ein Salz derselben, liefert die Endprodukte (4). Die letzte Kondensation von (2) + (3) wird am besten in der Weise durchgeführt, daß man die Verbindung (3) einfach dem Reaktionsgemisch für 1 bis 5 Stunden zusetzt. Durch Konzentration der Reaktionsmischung, gefolgt von der Zugabe einer wäßrigen Base (KOH oder NaOH) in einem Lösungsmittel, wie  $\text{CHCl}_3$  oder  $\text{CCl}_4$ , und Isolation aus der organischen Phase erhält man die Produkte (4) in Form der freien Basen.

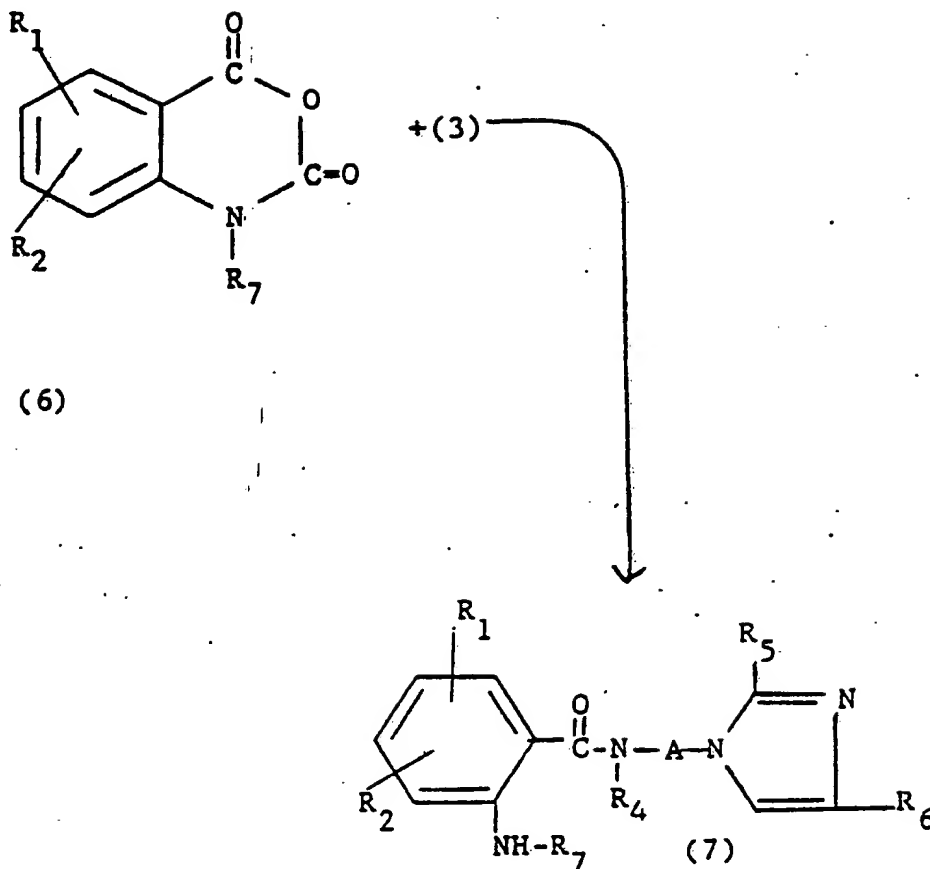
#### Methode II



(5)

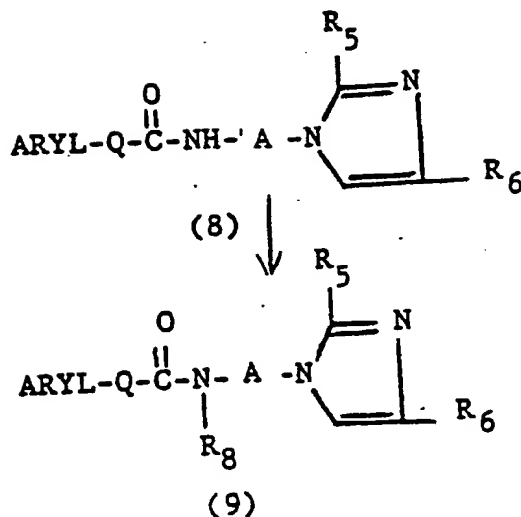
Bei der Methode II wird ein zweckentsprechend substituiertes Säurehalogenid oder Säureanhydrid (5) mit einem zweckentsprechend substituierten 1H-Imidazol-1-alkanamin (3) kondensiert, wobei letzteres sowohl in Form der freien Base als auch in Form eines Salzes derselben vorliegen kann. Man erhält die Endprodukte (4). Diese Kondensation wird am besten bei Umgebungstemperaturen während bis zu 18 Stunden durchgeführt, und zwar in einem inerten Lösungsmittel, wie  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$  oder  $\text{CCl}_4$ , und in Gegenwart eines Säureakzeptors, wie einer wäßrigen Base (2N KOH oder 2N NaOH), Soda oder konzentriertem (12%), wäßrigem Ammoniak. Die resultierende, organische Phase wird dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und konzentriert, wobei man die kristallinen Produkte (4) in Form der freien Basen erhält.

Methode III



Bei der Methode III wird ein zweckentsprechend substituiertes Isatosäureanhydrid (6) mit einem zweckentsprechend substituierten 1H-Imidazol-1-alkanamin (3) kondensiert, um die korrespondierenden, substituierten 2-Amino-N-[ $\omega$ -(1H-imidazol-1-yl)-alkyl]-benzamide (7) zu erhalten. Diese Kondensation verläuft leicht in einem inerten Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol, Ethanol oder Dimethylsulfoxid, bei der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels während einer Zeitspanne von 15 Minuten bis einer Stunde. Das Produkt (7) fällt aus dem Reaktionsgemisch aus und wird durch Filtration isoliert und gereinigt.

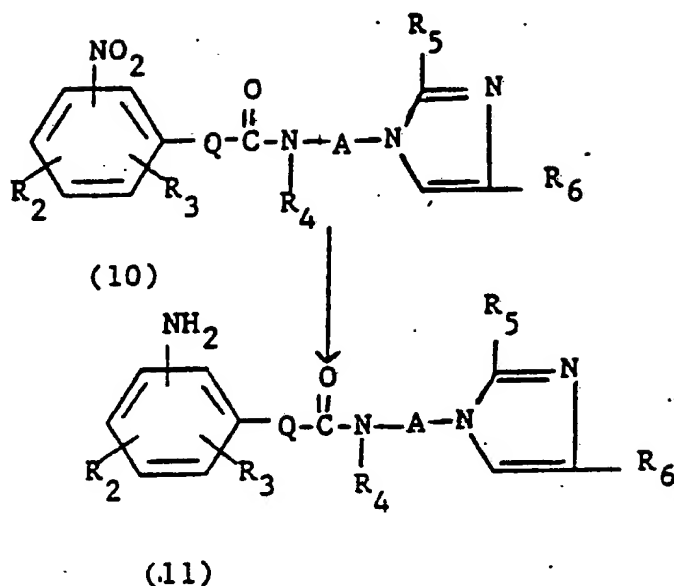
Methode IV



Bei der Methode IV wird ein zweckentsprechend substituiertes N-[ω-(1H-Imidazol-1-yl)-alkyl]-arylamid (8) mit Natriumhydrid in einem inerten Lösungsmittel, wie Dioxan, Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran, bei Umgebungstemperaturen während 1 bis 3 Stunden behandelt, wobei sich das Natriumsalz-Zwischenprodukt in situ bildet. Bei Zugabe eines Alkylhalogenids der Formel R<sub>8</sub>-Hal (worin Hal für Chlor, Brom oder Jod steht) zu dem Reaktionsgemisch und nachfolgendem Rühren bei Umgebungstemperaturen während 12 bis 24 Stunden erhält man das alkylierte Derivat (9). Die Isolierung von (9) wird leicht erreicht durch Konzentration der Reaktionsmischung, Verdünnen mit Wasser und Extraktion in ein wasserunlösliches Lösungsmittel, wie CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> oder CCl<sub>4</sub>.

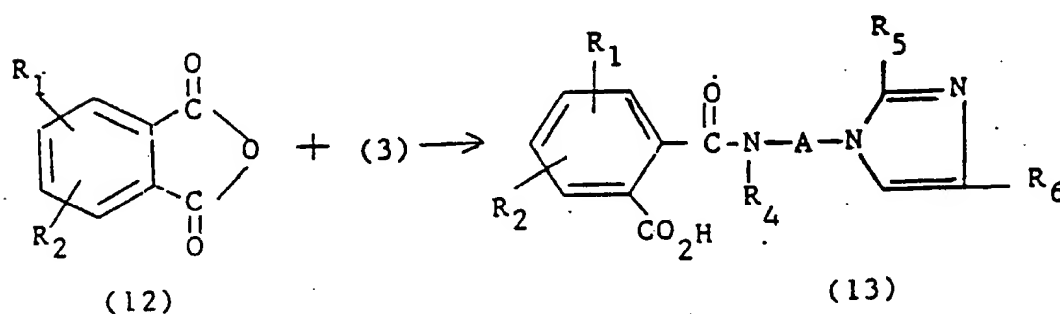
- 8 - 14

Methode V



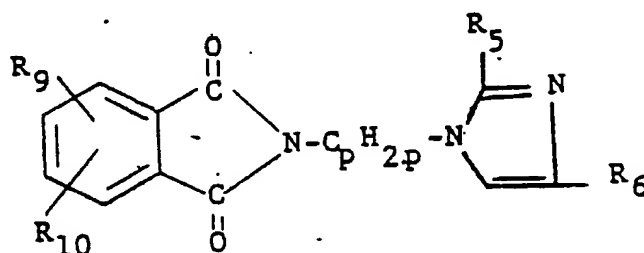
Bei der Methode V wird ein zweckentsprechend substituier-  
 tes Nitro-N-[ω-(1H-imidazol-1-yl)-alkyl]-arylamid (10)  
 durch katalytische Hydrierung zu dem korrespondierenden  
 Aminoderivat (11) reduziert, und zwar in einer Parr-  
 Apparatur bei einem Wasserstoffdruck von wenigen Atmo-  
 sphären in Gegenwart eines Katalysators, wie Raneynickel,  
 Palladium-auf-Kohle oder dergl.

Methode VI



Bei der Methode VI wird ein zweckentsprechend substituier-  
tes Phthalsäureanhydrid (12) mit einem zweckentsprechend  
substituierten 1H-Imidazol-1-alkanamin (3) kondensiert,  
um die korrespondierenden, substituierten 2-Carboxy-N-  
[ $\omega$ -(1H-imidazol-1-yl)-alkyl]-benzamide (13) zu erhalten.  
Diese Kondensation läuft leicht in einem inerten Lösungs-  
mittel, wie Methylenchlorid oder Chloroform, bei Zimmer-  
temperatur während weniger Stunden ab.

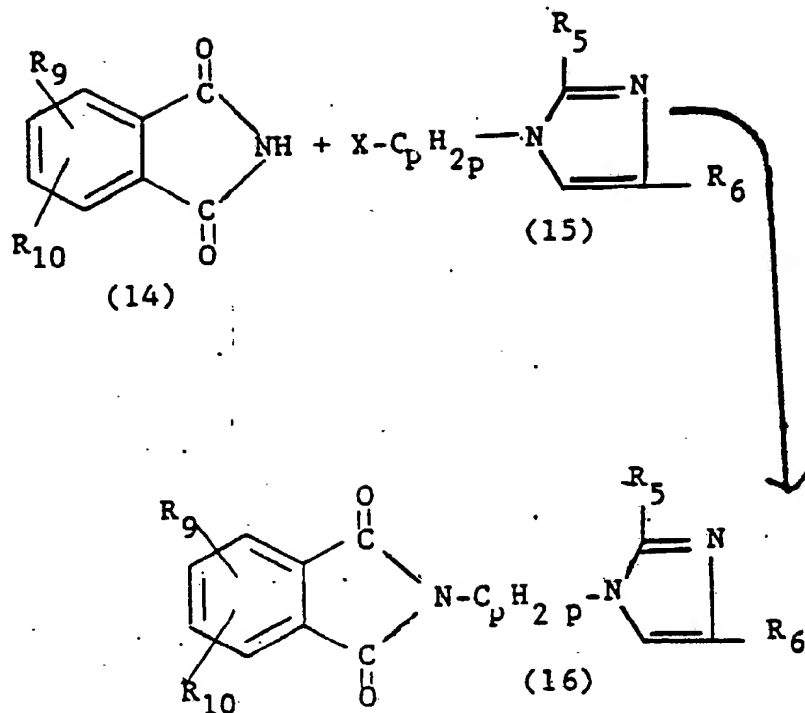
Die vorliegende Erfindung betrifft auch neue, substituier-  
te N-[ $\omega$ -(1H-Imidazol-1-yl)-alkyl]-phthalimide, welche  
durch die nachfolgende Strukturformel dargestellt werden  
können:



Darin bedeutet p eine ganze Zahl von 3 bis einschließlich  
10,  $R_5$  und  $R_6$  haben die oben angegebene Bedeutung und  $R_9$   
und  $R_{10}$  sind jeweils unabhängig ausgewählt aus Wasser-  
stoff, Halogen, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,  
Nitro und Amino, mit der Maßgabe, daß  $R_9$  und  $R_{10}$  nicht  
beide Wasserstoff sein können, falls p für 3 steht. Die-  
se Phthalimid-Derivate stellen Zwischenprodukte für die  
Herstellung der 1H-Imidazol-1-alkanamine (3) dar, bei  
denen  $R_4$  für Wasserstoff steht. Sie weisen ebenfalls die  
Eigenschaft auf, das Enzym Thromboxan-synthetase zu in-  
hibieren und ebenfalls zur Behandlung von Hypertension  
brauchbar zu sein. Diese neuen Phthalimid-Derivate können  
leicht gemäß den nachfolgenden Reaktionsschemata herge-  
stellt werden, wobei p,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_9$  und  $R_{10}$  die oben ange-  
gebene Bedeutung haben und X für Chlor, Brom oder Jod  
steht.

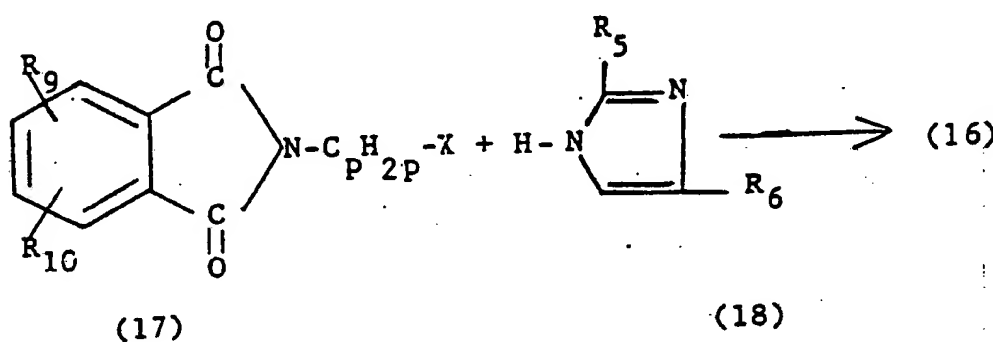


Methode A



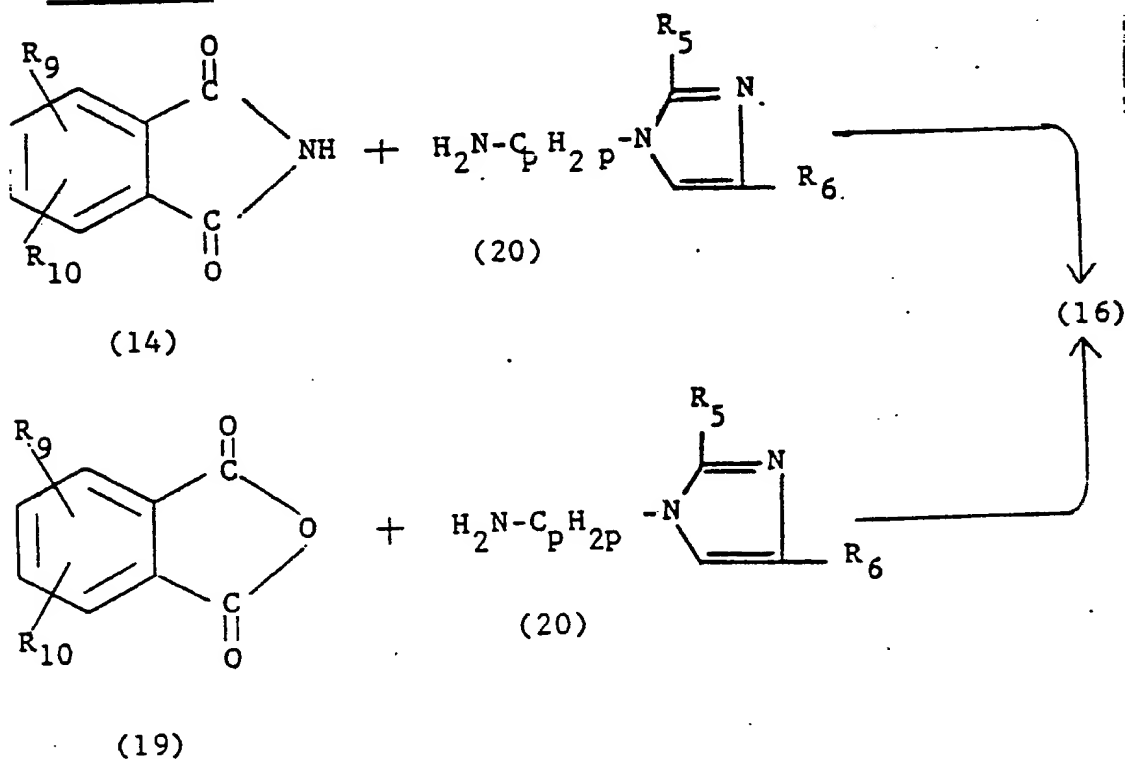
Bei der Methode A wird ein zweckentsprechend substituier-  
tes Phthalimid (14) (in Form des Kaliumsalzes) mit einem  
zweckentsprechend substituierten N-Halogenalkylimidazol  
(15) kondensiert, um die Endprodukte (16) zu erhalten.  
Diese Kondensation wird bestens in einem inerten Lösungs-  
mittel, wie Dioxan, Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran,  
bei 30 bis 100°C während bis zu 18 Stunden durchgeführt.

Methode B



Bei der Methode B wird das zweckentsprechend substituier-  
te Imidazol (18) zunächst in eine Salzform überführt,  
und zwar mit Silbernitrat, Natriumhydrid und dergl., und  
nachfolgend mit einem zweckentsprechend substituierten  
N-Halogenalkylphthalimid (17) kondensiert, um die Pro-  
dukte (16) zu erhalten. Die Salzbildung und die nach-  
folgende Kondensation werden am besten in einem inerten  
Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Methylethylketon,  
bei 30 bis 100°C während bis zu 18 Stunden durchgeführt.

### Methode C



Bei der Methode C wird ein zweckentsprechend substituier-  
tes Phthalimid (14) oder Phthalsäureanhydrid (19) mit ei-  
nem zweckentsprechend substituierten N-Aminoalkylimid-  
azol(20) unter Bildung der Produkte (16) kondensiert. Die-

se Kondensation kann zwar in einem hochsiedenden, inerten Lösungsmittel bei 140 bis 180°C während einiger Stunden durchgeführt werden, am einfachsten wird die Reaktion jedoch in Abwesenheit eines Lösungsmittels als einfache Fusionsreaktion durchgeführt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren Thromboxan-synthetase-Enzym, ohne einen Einfluß auf andere Enzyme in der Arachidonsäure-Reaktionsfrequenz zu haben. Diese Verbindungen sind somit brauchbar zur Behandlung von Erkrankungen, die als charakteristisches Merkmal eine Unausgewogenheit von Thromboxan  $A_2$ /Prostacyclin aufweisen, wie ischämische Herzerkrankungen, vorübergehende ischämische Anfälle, Thrombose und Migräne. Die Rolle des Thromboxan/Prostacyclin-Gleichgewichts im Gefäßsystem wird durch jüngste Übersichtsartikel belegt [Cardiovascular Diseases: New Trends in Surgical and Medical Aspects, H. Barnett, P. Paoletti, E. Flamm und G. Brambilla, Ed., Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Seiten 137-150 (1981)]. Prostacyclin ( $PGI_2$ ) ist ein potenter Vasodilator und Blutplättchen-Aggregationsinhibitor, wohingegen Thromboxan ( $TXA_2$ ) einen starken Vasokonstriktor darstellt und ursächlich für die Blutplättchenaggregation ist.  $TXA_2$  wird durch Thromboxan-synthetase-Enzym synthetisiert, welches beispielsweise in Blutplättchen vorkommt. Falls die  $TXA_2$ -Bildung relativ zu  $PGI_2$  gesteigert ist, können Plättchenaggregation, Thrombose und Vasospasmen auftreten [Lancet (i), 1216 (1977); Lancet, 479 (1977); Science, 1135 (1976); Amer.J.Cardiology, 41, 787 (1978)]. Es konnte gezeigt werden, daß  $TXA_2$ -synthetase-Inhibitoren hinsichtlich der anti-thrombotischen Wirkung derjenigen von Aspirin überlegen sind [J.Clin.Invest., 65, 400 (1980); Br.J.Pharmac., 76, 3 (1982)].

3406416

3406416

- 13 - 19.

Die Bedeutung von Prostaglandinen einschließlich  $\text{TXA}_2$  und  $\text{PGI}_2$  bei ischämischen Herzpatienten ist ebenfalls untersucht worden [Cardiovascular Pharmacology of the Prostaglandins, A.G.Herman, P.M.Vanhoute, H.Denolin und G.Goosens, Ed., Raven Press, New York, Seiten 361-374 (1982)]. Durch Injektion von  $\text{TXA}_2$  in die Koronararterien von Meerschweinchen und Kaninchen wird myokardiale Ischämie und subendocardiale Nekrose verursacht [Drugs of the Future, 7, 331 (1982); Proc.Jap.Acad., 53(B), 38 (1977); Eur.J.Pharmacol., 53, 49(1978)]. Jüngste Untersuchungen haben die vorteilhaften Effekte von  $\text{PGI}_2$  sowie die selektive Inhibierung von Thromboxan-synthetase bei ischämischem Myocardium bei Hunden gezeigt [J.Cardiovascular Pharmacology, 4, 129 (1982)]. Somit sind solche Verbindungen, welche in selektiver Weise Thromboxan-synthetase (und somit  $\text{TXA}_2$ ) inhibieren, ohne  $\text{PGI}_2$  nachteilig zu beeinflussen, brauchbar bei der Behandlung von Gefäßerkrankungen, wie Ischämie und Migräne. Darüber hinaus kann die Inhibierung der  $\text{TXA}_2$ -Bildung zu einer wirksamen Behandlung von Blutplättchenaggregation führen und Thrombosen verhindern.

Unter Urethananästhesie wurden 10  $\mu\text{l}$  arterielles Blut in 1 ml 3,2%igem Natriumcitrat in einem Polystyrolrohr aufgefangen, und zwar von Okamoto-Aoki spontan hypertensiven Ratten (SHR) (Taconic Farms, Germantown, N.Y.) mit einem Alter zwischen 19 und 24 Wochen. Das Blut wurde mit 3 ml kalter Salzlösung verdünnt und 15 min bei Zimmertemperatur bei 460xg zentrifugiert. Das plättchenreiche Plasma (PRP) wurde abgetrennt. Die Plättchen wurden durch Zentrifugieren des PRP während 10 min bei 1060xg isoliert und in 4 ml kaltem, sauerstoffhaltigem Krebs-Phosphatpuffer (pH 7,4) gewaschen. Die gekühlten Plättchen wurden nach der Rückgewinnung durch Zentrifugieren mit 800xg während 10 min wiederum in sauerstoff-

- 14 - 20.

haltigem Krebs-Phosphatpuffer suspendiert und so weit verdünnt, daß 4,5 bis 6,0 x 10<sup>4</sup> Plättchen/ $\mu$ l enthalten sind.

Die Inhibierung der Thromboxan(TX)-Bildung wurde untersucht, indem man die Konzentration von Thromboxan B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) bestimmte. Dabei handelt es sich um das stabile Hydrolyseprodukt von TXA<sub>2</sub>. Die Assayproben, welche auf Eis bereitet wurden, enthielten 200  $\mu$ l Plättchen-Suspension, 50  $\mu$ l Salzlösung und 50  $\mu$ l Vehikel oder untersuchtes Arzneimittel (OKY-1581, UK-37248-01, 1-Benzylimidazol oder Indomethacin). Die Proben wurden 10 min bei 37°C in einer metabolischen Schüttelvorrichtung inkubiert. Durch Eintauchen der Rohre in ein Eisbad und Zugabe von 50  $\mu$ l 0,5M Citronensäure wurde die Reaktion beendet. Die Proben wurden 10 min in einer gekühlten Zentrifuge zentrifugiert und das auf diese Weise erhaltene Überstehende wurde dekantiert und bei -20°C gelagert. Der TXB<sub>2</sub>-Gehalt jeder Probe wurde bestimmt mittels eines direkten Radioimmuno-Assays (RIA) unter Verwendung eines für TXB<sub>2</sub>spezifischen RIA-Reagentiensatzes, im Handel erhältlich von New England Nuclear, Boston, MA. Der Gehalt wurde ausgedrückt als pg TXB<sub>2</sub>, gebildet pro Minute und pro Probe. Daraus wurde die prozentuale Hemmung der TXB<sub>2</sub>-Bildung berechnet. Die Ergebnisse dieses Tests bei repräsentativen Verbindungen der Erfindung erscheinen in der folgenden Tabelle I.

20.02.84

3406416

- 15-21.

Tabelle I

Produkt	Dosis	%Inhibierung
3,4-Dichlor.-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	92.7
3,4-Dichlor.-N-[2-(1H-imidazol-1-yl)-ethyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	58.5
4-Fluor.-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	87.1
N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	96.3
3-Trifluoromethyl-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	84.
N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)propyl]-9H-fluoren.-9-carboxamid	10 <sup>-4</sup>	100
N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)propyl]-2-naphthalin-carboxamid	10 <sup>-4</sup>	97

- 18 - 22.

Tabelle I (Forts.)

	Produkt	Dosis	% Inhib.
	2-Chlor -N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	99.7
	2-Fluor -N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	83.9
	4-Chlor -N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	95
0	3-Chlor -N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	75.4
	3-Fluor -N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	95.8
5	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)propyl]-4-methylbenzamid	10 <sup>-4</sup>	83.2
	4-Brom -N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	85
10	4-Acetyl-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	89.5
	4-Fluor -N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]benzol-acetamid., Fumarat	10 <sup>-4</sup>	53.1
25	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)propyl]- $\alpha$ -oxo-benzol-acetamid., Fumarat	10 <sup>-4</sup>	79.7
	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)propyl]-2-phenoxyacetamid	10 <sup>-4</sup>	86.2
30	4-Benzoyl-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	103.4
	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)propyl]-1-naphthalin-carboxamid	10 <sup>-4</sup>	75
35	4-Chlor -N-[3-(4-phenyl-1H-imidazol-1-yl)propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	69

22.00.04

3406416

- 17 - 23.  
Tabelle I (Forts.)

	Produkt	Dosis	% Inhib .
5	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)propyl][1,1'-biphenyl]-4-carboxamid	10 <sup>-4</sup>	105.7
	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)propyl]-3,4,5-trimethoxybenzamid	10 <sup>-4</sup>	100.9
	4-(Acetylamino)-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	98.7
10	2-(4-Chlorophenoxy)-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]acetamid	10 <sup>-4</sup>	84.6
	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)propyl]-4-methoxybenzamid	10 <sup>-4</sup>	88.9
15	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)propyl]-4-jod-benzamid	10 <sup>-4</sup>	96.7
	4-Cyano-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	90.7
20	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)propyl]-4-(methylthio)-benzamid	10 <sup>-4</sup>	101.8
	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)propyl]-4-(methylsulfonyl)-benzamid	10 <sup>-4</sup>	80.1
25	3,4-Dichlor -N-[4-(1H-imidazol-1-yl)-butyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	100
	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)propyl]-4-(dimethylamino)benzamid	10 <sup>-4</sup>	93
	2-(2,3-Dichlor-phenoxy)-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]acetamid , Fumarat	10 <sup>-4</sup>	100
30	4-Brom -N-[3-(4-phenyl-1H-imidazol-1-yl)propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	66
	3-Chlor -N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	84
35	4-Chlor -N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	93
	3-Brom -N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	93



	Produkt	Dosds	% Inhib.
5	4-Brom -N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	80
	4-Jod -N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	99
	3,4-Dichlor -N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	90
10	4-Trifluor methyl-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	92
	4-Methyl-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)propyl]phenylacetamid	10 <sup>-4</sup>	76
15	4-Trifluor methyl-N-[4-(1H-imidazol-1-yl)butyl]benzamid, Fumarat	10 <sup>-4</sup>	97
	N-[4-(1H-Imidazol-1-yl)butyl]-1-naphthalin-carboxamid	10 <sup>-4</sup>	95
	2-Phenyl-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	95
20	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)propyl]di-phenylacetamid	10 <sup>-4</sup>	84
	2-Amino-5-chlor -N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	96
25	2-Allylamino-5-chlor -N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	95
	2-Amino-5-chlor -3-methyl-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]benzamid - dihydrochlorid	10 <sup>-4</sup>	80
30	2-Methylamino-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	57
	2-[4-(1H-Imidazol-1-yl)butyl]-1H-isoindol -1,3(2H)-dion	10 <sup>-4</sup>	99
35	2-[5-(1H-Imidazol-1-yl)pentyl]-1H-isoindol -1,3(2H)-dion	10 <sup>-4</sup>	92

Tabelle I (Forts.)

	Produkt	Dosis	% Inhib.
5	2-Ethylamino-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	86
	4-Chlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]benzamid, Fumarat	10 <sup>-4</sup>	100
10	3-Chlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)butyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	93
	3,4-Dichlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)butyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	86
15	4-Brom-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)butyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	91
	4-Chlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)butyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	96
	4-Chlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-1-phenylpropyl]benzamide	10 <sup>-4</sup>	100
20	4-Brom-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-1-phenylpropyl]benzamid	10 <sup>-4</sup>	100

5

Die neuen Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind auch wirksame hypotensive Mittel. Sie wurden hinsichtlich ihrer hypotensiven Wirksamkeit nach dem Verfahren von P.S.Chan und D.Poorvin, Clinical and Experimental Hypertension, 1(6), 817-830 (1979), untersucht. Männliche, 16 Wochen alte, spontan hypertensive Ratten des Okamoto-Stamms von Taconic Farms, Germantown, N.Y., mit einem durchschnittlichen, mittleren arteriellen Blutdruck von  $160 \pm 1,5$  mm Quecksilber wurden bei dem Test verwendet. Pro Testverbindung werden ein bis drei Ratten

verwendet. Mittels Schlundsonde wird einer Ratte eine Dosis einer Testverbindung verabreicht, die suspendiert ist in 2%iger vorgekochter Stärke mit einer Konzentration von 50 mg/ml, und zwar mit einer Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht oder weniger zusammen mit 0,9% Natriumchlorid-Beladung mit einer Dosis von 25 ml/kg Körpergewicht.

Eine zweite, identische Dosis der Testverbindung ohne Natriumchlorid-Beladung wird 24 h später verabreicht.

28 h nach der anfänglichen Dosis wird der mittlere arterielle Blutdruck (MABP) nach dem Verfahren von Chan und Poorvin (s.o.) bestimmt. Das Verfahren wird, falls erforderlich, bei einer zweiten und dritten Ratte wiederholt. Auf der Grundlage der erhaltenen Werte und unter Anwendung des dreistufigen statistischen Verfahrens "sequential probability ratio test" (sequentieller Wahrscheinlichkeitsverhältnis-Test) sind die Kriterien hinsichtlich der Wirksamkeit oder des nochmaligen Tests wie folgt:

Falls der Blutdruck bei der ersten Ratte  $\leq 116$  mm Quecksilber ist, wird die Verbindung als wirksam angesehen. Falls der Blutdruck zwischen 117 und 146 mm liegt, wird eine zweite Ratte verwendet. Falls der durchschnittliche Blutdruck von erster und zweiter Ratte  $\leq 122$  mm beträgt, wird die Verbindung als wirksam angesehen. Falls der durchschnittliche Blutdruck zwischen 123 und 137 mm liegt, wird eine dritte Ratte verwendet. Falls der durchschnittliche Blutdruck der drei Ratten  $\leq 128$  mm beträgt, wird die Verbindung als wirksam angesehen. Die Ergebnisse dieses Tests bei repräsentativen Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind in der folgenden Tabelle II aufgeführt.

20.03.84

3406416

- 28 - 27.

Tabelle II

Verbindung	MABP/mmHg (Anzahl d.Ratten)
N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	128 (3)
4-Chlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	126 (3)
3-Chlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	124 (3)
N-Brom-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	120 (3)
4-Brom-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	122 (3)
3,4-Dichlor-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	116 (2)
N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-4-methylbenzylacetamid, Hemifumarat	109 (2)
4-Brom-N-[3-(2-phenyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid, Fumarat	115 (2)
N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-2-naphthalin-carboxamid	127 (4)
N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-1-naphthalin-carboxamid	124 (3)
4-Chlor-N-[3-(4-phenyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	125 (3)
4-Chlor-N-[3-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]benzamid	121 (2)
2-[4-(1H-Imidazol-1-yl)-butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion	120 (2)
2-[6-(1H-Imidazol-1-yl)-hexyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion	110 (1)
2-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion	124 (3)
3-Chlor-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	122 (3)
4-Chlor-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	112 (2)
3,4-Dichlor-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]benzamid	116 (2)
4-Trifluormethyl-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	114 (2)
4-Trifluormethyl-N-[4-1H-imidazol-1-yl)-butyl]-benzamid, Fumarat	123 (3)

Tabelle II (Fortsetzung)

2-Phenyl-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	124 (3)
2-Amino-5-chlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	113 (1)
2-Allylamino-5-chlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	124 (3)
2-Amino-5-chlor-3-methyl-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid-dihydrochlorid	125 (3)
3,4-Dichlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-butyl]-benzamid	123 (3)

Es hat sich gezeigt, daß die neuen Verbindungen der vorliegenden Erfindung äußerst brauchbar sind zur Inhibierung oder Hemmung der Thromboxan-synthetase bei Säugtieren, falls sie in Mengen im Bereich von etwa 0,1 mg bis etwa 20,0 mg/kg Körpergewicht/Tag verabreicht werden. Eine bevorzugte Dosisanweisung für optimale Ergebnisse könnte von etwa 0,5 mg bis etwa 10,0 mg/kg Körpergewicht/Tag betragen. Es werden solche Dosiseinheiten verwendet, daß eine Gesamtmenge von etwa 35 bis etwa 200 mg des Wirkstoffs für einen Patienten von etwa 70 kg Körpergewicht während eines Zeitraums von 24 Stunden verabreicht wird. Diese Dosisanweisung kann entsprechend eingestellt werden, um die optimale therapeutische Ansprache zu erreichen. Beispielsweise können mehrere aufgeteilten Dosen täglich verabreicht werden oder die Dosis kann entsprechend dem Verlauf der therapeutischen Situation reduziert werden. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise oral verabreicht. Sie können jedoch auch auf beliebige andere, herkömmliche Weise verabreicht werden, z.B. auf intravenösem, intramuskulärem oder subkutanem Weg.

Erfindungsgemäße Mittel, welche die gewünschte Klarheit, Stabilität und Adaptierbarkeit für parenterale Verwendung aufweisen, werden erhalten, indem man 0,10 bis 10,0 Gew.% des Wirkstoffs in einem Vehikel auflöst, das aus einem mehrwertigen aliphatischen Alkohol oder Mischungen derselben besteht. Speziell zufriedenstellend sind Glycerin, Propylenglykol und Polyethylenglykole. Die Polyethylenglykole bestehen aus einem Gemisch von nichtflüchtigen, normalerweise flüssigen Polyethylenglykolen, welche sich sowohl in Wasser als auch in organischen Flüssigkeiten auflösen und welche ein Molekulargewicht von etwa 200 bis 1500 haben. Obwohl die Menge des in dem Vehikel aufgelösten Wirkstoffs von 0,10 bis 10,0 Gew.% variieren kann, wird es doch bevorzugt, daß die eingesetzte Menge des Wirkstoffs etwa 3,0 bis etwa 9,0 Gew.% beträgt. Es können zwar verschiedene Mischungen der vorstehend erwähnten, nichtflüchtigen Polyethylenglykole eingesetzt werden, bevorzugt ist jedoch die Verwendung einer Mischung mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von etwa 200 bis etwa 400.

Die parenteralen Lösungen können zusätzlich zu dem Wirkstoff auch verschiedene Konservierungsstoffe enthalten, welche eingesetzt werden, um bakterielle und fungale Verunreinigungen zu verhindern. Die für diesen Zweck verwendbaren Konservierungsstoffe umfassen beispielsweise Myristyl- $\gamma$ -picoliniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Phenethylalkohol, p-Chlorphenyl- $\alpha$ -glycerolether, Methyl- und Propylparabene und Thimerosal. Aus praktischen Gesichtspunkten ist es auch angezeigt, Antioxidantien einzusetzen. Geeignete Antioxidantien umfassen beispielsweise Natriumbisulfit, Natriummetabisulfit und Natriumformaldehydsulfoxylate. Im allgemeinen werden etwa 0,05- bis etwa 0,2%ige Konzentrationen der Antioxidantien eingesetzt.

Für intramuskuläre Injektionszwecke beträgt die bevorzugte Konzentration des Wirkstoffs 0,25 bis 0,50 mg/ml des fertigen Mittels. Die neuen Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind gleichermaßen gut für intravenöse Verabreichung geeignet, wenn sie mit Wasser oder Verdünnungsmitteln verdünnt sind, welche bei der intravenösen Therapie eingesetzt werden, z.B. isotonischer Glucose in zweckentsprechenden Mengen. Für die intravenöse Verwendung sind Anfangskonzentrationen bis hinab zu etwa 0,05 bis 0,25 mg/ml Wirkstoff zufriedenstellend.

Die Wirkstoffe der vorliegenden Erfindung können oral verabreicht werden, z. B. zusammen mit inerten Verdünnungsmitteln oder zusammen mit einem assimilierbaren, eßbaren Träger. Sie können auch in hart- oder weichschaligen Gelatinekapseln eingeschlossen sind oder sie können zu Tabletten gepreßt sein oder sie können direkt den Nahrungsmitteln einverleibt sein. Für orale therapeutische Verabreichung können die Wirkstoffe zusammen mit Streckmitteln einverleibt werden und in Form von Tabletten, Pastillen, Kapseln, Elixieren, Suspensionen, Sirupen, Waffeln und dergl. verwendet werden. Derartige Mittel und Präparationen sollten mindestens 0,1% des Wirkstoffs enthalten. Der prozentuale Gehalt, bezogen auf die Mittel und Präparationen, kann natürlich variiert werden und kann zweckmäßigerweise zwischen etwa 2 und etwa 60 Gew.% der Einheit liegen. Die Menge des Wirkstoffs in derartigen therapeutisch brauchbaren Mitteln ist auf jeden Fall so, daß eine zweckentsprechende Dosis erzielt wird.

Die Tabletten, Pastillen, Pillen, Kapseln und dergl. können darüber hinaus die folgenden Bestandteile enthalten: Ein Bindemittel, wie Gummitragant, Acacia, Mais-

stärke oder Gelatine; Streckmittel, wie Dicalciumphosphat; ein Sprengmittel, wie Maisstärke, Kartoffelstärke, Algininsäure und dergl.; ein Gleitmittel, wie Magnesiumstearat; sowie einen Süßstoff, wie Saccharose, Lactose oder Saccharin, oder einen Geschmacksstoff, wie Pfefferminz, Wintergrünöl oder Kirschgeschmack. Falls die Dosiseinheitsform eine Kapsel ist, kann sie zusätzlich zu den Materialien des obigen Typs einen flüssigen Träger, wie ein Fettöl, enthalten. Es können verschiedene andere Materialien als Beschichtungen zugegen sein oder um die physikalische Form der Dosiseinheit in anderer Weise zu modifizieren. Beispielsweise können Tabletten, Pillen oder Kapseln mit Schellack, Zucker oder mit beidem beschichtet sein. Ein Sirup oder Elixier kann den Wirkstoff, Saccharose als Süßstoff, Methyl- und Propylparabene als Konservierungsstoffe, einen Farbstoff und einen Geschmacksstoff, wie Kirsch- oder Orangengeschmack, enthalten. Selbstverständlich sollten alle Materialien, die bei der Herstellung irgendeiner der erwähnten Dosiseinheitsformen verwendet werden, pharmazeutisch rein und in den eingesetzten Mengen im wesentlichen nicht toxisch sein.

Im folgenden wird die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen anhand von Beispielen erläutert.

#### B e i s p i e l 1

##### 3-Chlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid

Ein Gemisch von 6,0 g 1H-Imidazol-1-propanamin-dihydrochlorid, 45 ml 2N Natriumhydroxid und 150 ml Methylenchlorid wird bei Zimmertemperatur gerührt und mit 3,9 ml 3-Chlorbenzoylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 18 h gerührt, dann wird Methylenchlorid und 15 ml



1N Natriumhydroxid zugegeben und die Schichten werden getrennt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels konzentriert. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und das kristalline Produkt durch Filtration isoliert und aus Ethanol umkristallisiert; man erhält das angestrebte Produkt, Fp. 125 bis 127°C.

Nach dem Verfahren dieses Beispiels erhält man unter Verwendung des zweckentsprechenden Benzoylchlorids die in der folgenden Tabelle III angegebenen Produkte der Beispiele 2 bis 19.

Tabelle III			
Beisp.	Benzoylchlorid	Produkt	Fp., °C
2	2-Chlorbenzoylchlorid	2-Chlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	98-101
3	4-Chlorbenzoylchlorid	4-Chlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	141-143
4	3,4-Dichlorbenzoylchlorid	3,4-Dichlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	158-160
5	2-Fluorbenzoylchlorid	2-Fluor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	73-75
6	3-Fluorbenzoylchlorid	3-Fluor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	136-138
7	4-Fluorbenzoylchlorid	4-Fluor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	73-75
8	3-Brombenzoylchlorid	3-Brom-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	113-115
9	4-Brombenzoylchlorid	4-Brom-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	156-159

2000

3406416

- 27 - 33 .

Tabelle III (Forts.)

10	4-Trifluormethylbenzoylchlorid	4-Trifluormethyl-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	107-109
11	4-Methylbenzoylchlorid	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-4-methylbenzamid	107-109
12	4-Cyanobenzoylchlorid	4-Cyano-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	154-156
13	3-Nitrobenzoylchlorid	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-3-nitrobenzamid	124-126
14	4-(1,1-Dimethylethyl)-benzoylchlorid	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-4-(1,1-dimethylethyl)-benzamid	81
15	3-Trifluormethylbenzoylchlorid	3-Trifluormethyl-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	82-84
16	9-Fluorencarboxylchlorid	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-9H-fluoren-9-carboxamid	164-167
17	2-Naphthoylchlorid	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-2-naphthalincarboxamid	99-101
18	1-Naphthoylchlorid	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-1-naphthalincarboxamid	108-110
19	2-Phenylbenzoylchlorid	2-Phenyl-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	90-92

Unter Befolgung der Verfahrensweise des Beispiels 1 und Verwendung des zweckentsprechenden Benzoylchlorids, jedoch unter Ersatz des in dem genannten Beispiel eingesetzten 1H-Imidazol-1-propanamin-dihydrochlorids durch 1H-Imidazol-1-ethanamin-dihydrochlorid, erhält man die Produkte der Beispiele 20 und 21, die in der folgenden Tabelle IV angegeben sind.

		<u>Tabelle IV</u>	
<u>Beisp.</u>	<u>Benzoylchlorid</u>	<u>Produkt</u>	<u>Fp., °C</u>
20	4-Fluorbenzoylchlorid	4-Fluor-N-[2-(1H-imidazol-1-yl)-ethyl]-benzamid	121-123
21	3,4-Dichlorbenzoylchlorid	3,4-Dichlor-N-[2-(1H-imidazol-1-yl)-ethyl]-benzamid	137-140

Bei Wiederholung der Verfahrensweise des Beispiels 1 unter Verwendung von 4-Chlorbenzoylchlorid oder 4-Brombenzoylchlorid und des entsprechenden Imidazolderivats erhält man die Produkte der Beispiele 22 bis 25, die in Tabelle V angegeben sind.

		<u>Tabelle V</u>	
<u>Beisp.</u>	<u>Imidazolderivat</u>	<u>Produkt</u>	<u>Fp., °C</u>
22	2,4-Dimethyl-1H-imidazol-1-propanamin-dihydrochlorid	4-Chlor-N-[3-(2,4-dimethyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	Öl
23	2-Phenyl-1H-imidazol-1-propanamin-dihydrochlorid	4-Brom-N-[3-(2-phenyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	162-165
24	4-Phenyl-1H-imidazol-1-propanamin	4-Chlor-N-[3-(4-phenyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	119-120
25	4-Phenyl-1H-imidazol-1-propanamin	4-Brom-N-[3-(4-phenyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	133-135

### Beispiel 26

#### 1H-Imidazol-1-propanamin-Derivate

Ein Gemisch von 16,4 g 4-Methylimidazol und 25 ml Acrylnitril wird 4 h bei Rückflußtemperatur erhitzt und anschließend unter Entfernung des flüchtigen Materials konzentriert. Der Rückstand wird mit 200 ml Ethanol, 100 ml Ammoniumhydroxid und 6 g Raneynickel-Katalysator vermischt und in einer Parr-Hydrierapparatur unter Wasserstoffdruck reduziert, bis die Reduktion vollständig

200004

3406416

- 29 - 35 -

ist. Der Katalysator wird durch Filtration entfernt und die Mutterlauge unter Entfernung der Lösungsmittel konzentriert. Das zurückbleibende Öl ist 4-Methyl-1H-imidazol-1-propanamin. Wenn man bei dem obigen Verfahren das zweckentsprechende Imidazol-Ausgangsmaterial einsetzt, erhält man die folgenden Zwischenprodukte: 2-Methyl-1H-imidazol-1-propanamin, 2-Ethyl-1H-imidazol-1-propanamin, 2,4-Dimethyl-1H-imidazol-1-propanamin, 2-Phenyl-1H-imidazol-1-propanamin und 4-Phenyl-1H-imidazol-1-propanamin.

#### Beispiel 27

##### 4-Chlor-N-[3-(2-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid

Eine Mischung von 2,3 g 2-Ethyl-1H-imidazol-1-propandiamin, 15 ml 2N Natriumhydroxid und 150 ml Methylenchlorid wird bei Raumtemperatur gerührt und mit 4,0 ml 4-Chlorbenzoylchlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 18 h gerührt, dann werden Methylenchlorid und 15 ml 1N Natriumhydroxid zugesetzt und die Schichten getrennt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Der kristalline Rückstand wird auf einem Filter mit Ether gewaschen und schmilzt bei 120 bis 122°C.

#### Beispiel 28

##### N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid

Ein Gemisch von 1,22 g Benzoesäure, 1,62 g 1,1'-Carbonyldiimidazol und 30 ml Tetrahydrofuran wird 3 h gerührt und dann mit 1,98 g 1H-Imidazol-1-propanamin-dihydrochlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 18 h gerührt, dann 5 h unter Rückfluß erhitzt, anschließend mit 5 ml Wasser verdünnt und weitere 30 min erwärmt. Die Mischung wird unter Entfernung der Hauptmenge des Lösungs-

mittels konzentriert. Der Rückstand wird mit Chloroform und 35 ml 1N Natriumhydroxid versetzt. Die Schichten werden getrennt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, konzentriert und mit Diethylether versetzt, wobei man das angestrebte Produkt erhält, Fp. 134 bis 136°C.

Nach der Verfahrensweise dieses Beispiels und unter Verwendung des zweckentsprechenden Benzoessäure-Derivats erhält man die Produkte der Beispiele 29 bis 40, die in der folgenden Tabelle VI angegeben sind.

Tabelle VI		
Beisp.	Benzoessäure	Produkt Fp., °C
29	4-Methoxybenzoessäure	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-4-methoxybenzamid 132-135
30	3,4,5-Trimethoxybenzoessäure	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-3,4,5-trimethoxybenzamid 155-158
31	4-n-Butoxybenzoessäure	4-n-Butoxy-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid 82-84
32	4-Acetylbenzoessäure	4-Acetyl-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid 132-134
33	4-Acetylamino-benzoessäure	4-(Acetylamino)-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid 230-232
34	4-Methylthio-benzoessäure	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-4-(methylthio)-benzamid 132-134
35	4-Methylsulfonylbenzoessäure	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-4-(methylsulfonyl)-benzamid 174-176
36	4-Jodbenzoessäure	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-4-jodbenzamid 156-159
37	4-Phenylbenzoessäure	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-(1,1'-biphenyl)-4-carboxamid 138-140
38	4-Benzoylbenzoessäure	4-Benzoyl-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid 107-109

22.00.84

3406416

- 31-37.

Tabelle VI (Forts.)

39	4-Dimethylaminobenzoesäure	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-4-(dimethylamino)-benzamid	133-135
40	2-Brombenzoesäure	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-2-brombenzamid	95-98

Beispiele 41 bis 45

Substituierte N-[3-(2-Methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamide

Arbeitet man nach dem Verfahren des Beispiels 27, so liefert die Umsetzung des zweckentsprechenden Benzoylhalogenids mit 2-Methyl-1H-imidazol-1-propanamin die in Tabelle VII aufgeführten Verbindungen.

<u>Tabelle VII</u>			
Bsp.	Benzoylhalogenid	Produkt	Fp., °C
41	4-Chlorbenzoylchlorid	4-Chlor-N-[3-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	142-144
42	3-Chlorbenzoylchlorid	3-Chlor-N-[3-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	130-132
43	4-Brombenzoylchlorid	4-Brom-N-[3-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	154-156
44	3,4-Dichlorbenzoylchlorid	3,4-Dichlor-N-[3-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]benzamid	135-138
45	4-Trifluormethylbenzoylchlorid	4-Trifluormethyl-N-[3-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	124-126

Beispiele 46 bis 55

Substituierte N-[3-(4-Methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-amide

Arbeitet man nach dem Verfahren des Beispiels 27, so ergibt die Umsetzung des zweckentsprechenden Säurehalo-

genids mit 4-Methyl-1H-imidazol-1-propanamin die Verbindungen der Tabelle VIII.

Tabelle VIII

Bsp.	Säurehalogenid	Produkt	Fp., °C
46	3-Chlorbenzoylchlorid	3-Chlor-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	109-111
47	4-Chlorbenzoylchlorid	4-Chlor-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	126-130
48	3-Brombenzoylchlorid	3-Brom-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	108-112
49	4-Brombenzoylchlorid	4-Brom-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	125-127
50	4-Jodbenzoylchlorid	4-Jod-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	124-131
51	3,4-Dichlorbenzoylchlorid	3,4-Dichlor-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	127-132
52	4-Trifluormethylbenzoylchlorid	4-Trifluormethyl-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid	120-126
53	4-Methylphenylacetylchlorid	4-Methyl-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-phenylacetamid	89-91
54	2-Phenylbenzoylchlorid	2-Phenyl-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid, Fumarat	60(Zers.)
55	1-Naphthoylchlorid	N-[3-(4-Methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-naphthalin-1-carboxamid	110-123

Beispiel 562-[4-(1H-Imidazol-1-yl)-butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Ein Gemisch von 0,2 Mol N-(4-Brombutyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion, 0,22 Mol Natriumimidazol und 300 ml Dimethylformamid wird 8 h bei 100°C gerührt und dann zur Entfernung des Dimethylformamids konzentriert. Der Rück-

- 33 - 39.

stand wird mit 500 ml Toluol gekocht und unlösliches Material abfiltriert. Die Toluolschicht wird zur Entfernung des Lösungsmittels konzentriert und der Rückstand weiterhin mittels HPLC unter Verwendung von Ethylacetat und einer Silikagelsäule gereinigt. Das angestrebte Produkt schmilzt bei 75 bis 77°C. Durch Zugabe von ethanolischem Chlorwasserstoff erhält man das Hydrochloridsalz, Fp. 200 bis 203°C.

Falls man nach der obigen Verfahrensweise Natriumimidazol mit dem zweckentsprechenden 2-( $\omega$ -Bromalkyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion umsetzt, erhält man die Verbindungen der Tabelle IX.

Tabelle IX

Bsp.	Produkt	Fp., °C
57	2-[5-(1H-Imidazol-1-yl)-pentyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion-hydrochlorid	194-197
58	2-[6-(1H-Imidazol-1-yl)-hexyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion	83-87
59	2-[7-(1H-Imidazol-1-yl)-heptyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion	Öl
60	2-[8-(1H-Imidazol-1-yl)-octyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion	43-45
61	2-[9-(1H-Imidazol-1-yl)-nonyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion	Öl
62	2-[10-(1H-Imidazol-1-yl)-decyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion	69-70

B e i s p i e l 63  
1H-Imidazol-1-butanamin

Ein Gemisch von 0,2 Mol 2-[4-(1H-Imidazol-1-yl)-butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion, 0,22 Mol Hydrazinhydrat und 400 ml Ethanol wird 3 h auf dem Dampfbad erhitzt und anschließend mit 400 ml 3N HCl behandelt. Dann wird weitere 2 h am Rückfluß erhitzt. Das unlösliche Material wird abfiltriert und die Mutterlauge auf ein kleines Volumen



- 34 - 40.

konzentriert und erneut filtriert. Der Rest des flüchtigen Materials wird abdestilliert und der Rückstand mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung behandelt. Das 1H-Imidazol-1-butanamin wird in Methylenchlorid extrahiert und weiter durch Destillation an einer Kugelrohrapparatur gereinigt. Auf gleiche Weise werden aus dem entsprechenden 2-[ω-(1H-Imidazol-1-yl)-alkyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion folgende Verbindungen hergestellt: 1H-Imidazol-1-pentanamin, 1H-Imidazol-1-hexanamin, 1H-Imidazol-1-heptanamin und 1H-Imidazol-1-octanamin.

#### Beispiel 64

##### 3,4-Dichlor-N-[4-(1H-imidazol-1-yl)-butyl]-benzamid

Eine Lösung von 1,05 g 3,4-Dichlorbenzoylchlorid in 25 ml Methylenchlorid wird zu einer gerührten Lösung von 1,06 g 1H-Imidazol-1-butanamin-dihydrochlorid in 15 ml 1N Natriumhydroxid gegeben. Man rührt die Mischung 18 h, setzt Methylenchlorid zu und trennt die Schichten ab. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird auf einem Filter mit Diethylether gewaschen, wobei man das angestrebte Produkt, Fp. 86 bis 88°C, erhält.

Unter Befolgung der Verfahrensweise dieses Beispiels und Verwendung des entsprechenden Benzoylchlorids erhält man die in Tabelle X aufgeführten Produkte der Beispiele 65 bis 70.

Tabelle X

Bsp.	Benzoylchlorid	Produkt	Fp., °C
65	4-Chlorbenzoylchlorid	4-Chlor-N-[4-(1H-imidazol-1-yl)-butyl]-benzamid	70-72
66	4-Brombenzoylchlorid	4-Brom-N-[4-(1H-imidazol-1-yl)-butyl]-benzamid	105-106
67	4-Jodbenzoylchlorid	4-Jod-N-[4-(1H-imidazol-1-yl)-butyl]-benzamid	153-155

Tabelle X (Forts.)

68	4-Acetylbenzoylchlorid	4-Acetyl-N-[4-(1H-imidazol-1-yl)-butyl]-benzamid	70-83
69	4-Trifluormethylbenzoylchlorid	4-Trifluormethyl-N-[4-(1H-imidazol-1-yl)-butyl]-benzamid, Fumarat	103-120
70	1-Naphthoylchlorid	N-[4-(1H-Imidazol-1-yl)-butyl]-naphthalin-1-carboxamid	97-100

Beispiele 71 bis 75

Substituierte N-[ $\omega$ -(1H-Imidazol-1-yl)-alkyl]-benzamide

Die in der folgenden Tabelle XI aufgeführten Verbindungen werden aus dem entsprechenden 1H-Imidazol-1-alkanamin (Beispiel 63) durch Umsetzung mit 4-Chlorbenzoylchlorid, 4-Brombenzoylchlorid oder 4-Trifluormethylbenzoylchlorid nach dem Verfahren des Beispiels 1 hergestellt, wobei man jedoch die Base anstelle des Hydrochloridsalzes verwendet.

Tabelle XI

Bsp.	Verbindung	Fp., °C
71	4-Chlor-N-[5-(1H-imidazol-1-yl)-pentyl]-benzamid	92-94
72	4-Brom-N-[5-(1H-imidazol-1-yl)-pentyl]-benzamid	104-106
73	4-Chlor-N-[6-(1H-imidazol-1-yl)-hexyl]-benzamid	72-76
74	4-Trifluormethyl-N-[5-(1H-imidazol-1-yl)-pentyl]-benzamid	76-78
75	4-Chlor-N-[8-(1H-imidazol-1-yl)-octyl]-benzamid	83-85

Beispiel 76

4-Brom-N-[3-(4-phenyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid

Ein Gemisch von 28,8 g 4-Phenylimidazol und 25 ml Acrylnitril wird 6 h bei Rückflußtemperatur erhitzt und dann zur Entfernung des flüchtigen Materials konzentriert. Der

- 38-43 .

Rückstand wird mit 200 ml Ethanol, 100 ml Ammoniumhydroxid und 6 g Raneynickelkatalysator vermischt und in einer Parr-Hydriervorrichtung unter Wasserstoffdruck bis zur Beendigung der Reduktion reduziert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat zur Entfernung der Lösungsmittel konzentriert. Das zurückbleibende Öl ist 4-Phenyl-1H-imidazol-1-propanamin.

Ein Gemisch von 2,0 g 4-Phenyl-1H-imidazol-1-propanamin, 50 ml Methylenchlorid und 10 ml 1N Natriumhydroxid wird gerührt und mit 2,2 g 4-Brombenzoylchlorid versetzt. Die Mischung wird 18 h gerührt, mit Methylenchlorid versetzt und die Schichten werden abgetrennt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird auf einem Filter mit Ether gewaschen, und man erhält das angestrebte Produkt, Fp. 132 bis 135°C.

#### Beispiel 77

##### 4-Chlor-N-[3-(4-phenyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid

Ersetzt man das 4-Brombenzoylchlorid des Beispiels 76 durch 4-Chlorbenzoylchlorid, so erhält man die Titelverbindung, Fp. 103 bis 105°C.

#### Beispiel 78

##### N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-2-phenoxyacetamid

Eine Mischung von 2,28 g Phenoxyessigsäure, 2,43 g 1,1'-Carbonyldiimidazol und 50 ml Tetrahydrofuran wird 2 h bei Zimmertemperatur gerührt und anschließend mit 3,0 g 1H-Imidazol-1-propanamin-dihydrochlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 18 h gerührt, dann 5 h bei Rückflußtemperatur erhitzt, mit 5 ml Wasser versetzt, die Mischung 30 min erhitzt und dann zur Entfernung des Tetrahydrofurans konzentriert. Der Rückstand wird mit

- 37 - 43.

Methylenchlorid und 50 ml 1N Natriumhydroxid behandelt und die Schichten werden abgetrennt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird auf einem Filter mit Ether gewaschen, wobei man das gewünschte Produkt, Fp. 91 bis 93°C, erhält.

Unter Befolgung der Verfahrensweise dieses Beispiels und Verwendung der entsprechenden Phenoxyessigsäure-Derivate erhält man die in Tabelle XII aufgeführten Produkte der Beispiele 79 bis 80.

Tabelle XII		
Bsp.	Phenoxyessigsäure Produkt	Fp., °C
79	4-Chlorphenoxy-essigsäure 2-(4-Chlorphenoxy)-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-acetamid	116-119
80	2,3-Dichlorphenoxyessigsäure 2-(2,3-Dichlorphenoxy)-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-acetamid	Öl

#### Beispiel 81

##### 4-Fluor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzolacetamid

Ein Gemisch von 1,54 g 4-Fluorphenylessigsäure, 1,62 g 1,1'-Carbonyldiimidazol und 30 ml Tetrahydrofuran wird 2 h gerührt und dann mit 1,98 g 1H-Imidazol-1-propanamindihydrochlorid versetzt. Man rührt weitere 18 h bei Zimmertemperatur, anschließend 5 h bei Rückflußtemperatur, gibt 5 ml Wasser zu, erhitzt die Mischung 30 min und konzentriert sie dann zur Entfernung des flüchtigen Materials. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid und 25 ml 1N Natriumhydroxid verdünnt und die Schichten werden abgetrennt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Man erhält das angestrebte Produkt in Form eines viskosen Öls.

Beispiel 82N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-4-methylbenzolacetamid

Arbeitet man nach dem Verfahren des Beispiels 81, verwendet jedoch 4-Methylphenyllessigsäure, so erhält man das angestrebte Produkt in Form eines Öls.

Beispiel 833-Chlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzolacetamid

Man arbeitet nach der Verfahrensweise des Beispiels 81, wobei man jedoch 3-Chlorphenyllessigsäure verwendet, und erhält das angestrebte Produkt in Form eines Öls.

Beispiel 84N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-diphenylacetamid

Unter Befolgung der Verfahrensweise des Beispiels 81, jedoch unter Verwendung von Diphenyllessigsäure, erhält man das angestrebte Produkt in Form von Kristallen, Fp. 136 bis 138°C.

Beispiel 85N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]- $\alpha$ -oxo-benzolacetamid

Gemäß der Verfahrensweise des Beispiels 81, jedoch unter Verwendung von Benzoylameisensäure, erhält man das angestrebte Produkt in Form eines Öls.

Beispiel 86N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]- $\alpha$ -oxo-benzolacetamid,  
Fumarat

Eine Mischung von 1,3 g N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]- $\alpha$ -oxo-benzolacetamid, 10 ml Ethanol und 0,6 g Fumarsäure wird zur Auflösung erwärmt und dann mit Ether verdünnt. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration ge-

sammelt, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei man das angestrebte Produkt, Fp. 95 bis 105°C, erhält.

Nach der Verfahrensweise dieses Beispiels, jedoch unter Verwendung der angegebenen Ausgangsmaterialien, erhält man die in der folgenden Tabelle XIII aufgeführten Fumarsalzsäure-Produkte der Beispiele 87 bis 91.

<u>Tabelle XIII</u>			Fp., °C
Bsp.	Ausgangsmaterial Produkt d. Beisp.	Produkt	
87	14	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-4-(1,1-dimethylethyl)-benzamid, Fumarat	90-95
88	81	4-Fluor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzylacetamid, Fumarat	101-103
89	80	2-(2,3-Dichlorphenoxy)-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-acetamid	99-102
90	82	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-4-methylbenzylacetamid, Hemifumarat	79-81
91	83	3-Chlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzylacetamid, Fumarat	109-111

#### Beispiel 92

#### N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-cinnamamid

Eine Mischung von 2,22 g trans-Zimtsäure, 2,43 g 1,1'-Carbonyldiimidazol und 50 ml Tetrahydrofuran wird 2 h gerührt und dann mit 1,7 ml 1H-Imidazol-1-propanamin versetzt. Die Reaktionsmischung wird 18 h gerührt, dann mit 5 ml Wasser versetzt, das Gemisch 30 min erhitzt und dann konzentriert. Methylenchlorid und 10 ml 1N Natriumhydroxid werden zugesetzt und die Schichten abgetrennt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen,

- 40/- 46.

über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert, wobei man das angestrebte Produkt als viskoses Öl erhält.

Arbeitet man nach der Verfahrensweise dieses Beispiels, jedoch unter Verwendung der geeigneten Zimtsäure, so erhält man die in Tabelle XIV aufgeführten Produkte der Beispiele 93 bis 95.

Tabelle XIV

Bsp.	Zimtsäure	Produkt	Fp., °C
93	3-Chlorzimtsäure	3-Chlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-cinnamamid	99-101
94	3,4-Dichlorzimtsäure	3,4-Dichlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-cinnamamid	122-124
95	4-Chlorzimtsäure	4-Chlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-cinnamamid	151-153

Beispiel 96

3-Amino-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid

Ein Gemisch von 2,35 g N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-3-nitrobenzamid, 0,5 g 10%iges Palladium-auf-Kohle-Katalysator und 150 ml Ethanol wird unter einem Wasserstoffdruck von 45 psi (02, bar) in einer Parr-Hydrierapparatur geschüttelt, bis die Reaktion vollständig ist. Der Katalysator wird durch Filtration entfernt und die Mutterlauge konzentriert. Der kristalline Rückstand wird auf einem Filter mit Ether gewaschen, wobei man das angestrebte Produkt erhält, Fp. 88 bis 90°C.

Beispiel 97

2-Amino-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid

Eine Mischung von 2,5 ml 1H-Imidazol-1-propanamin, 3,2 g Isatosäureanhydrid und 30 ml Toluol wird 45 min bei 90 bis 100°C erhitzt und abgekühlt. Das ausgefallene Präzipitat wird durch Filtration gesammelt. Das angestrebte Produkt schmilzt bei 107 bis 110°C.

22.00.04

3406416

- 41 - 47 .

Nach der Arbeitsweise dieses Beispiels und unter Verwendung der geeigneten Isatosäureanhydride erhält man die in Tabelle XV aufgeführten Produkte der Beispiele 98 bis 103.

Tabelle XV		
Bsp.	Isatosäure-anhydrid	Produkt
		Fp., °C
98	N-Methyl-isatosäureanhydrid	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-2-methylaminobenzamid 140-143
99	N-Ethylisatosäureanhydrid	2-Ethylamino-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid 115-117
100	N-Benzylisatosäureanhydrid	2-Benzyl-amino-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid Öl
101	5-Chlorisatosäureanhydrid	2-Amino-5-chlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid 155-157
102	N-Allyl-5-chlorisatosäureanhydrid	2-Allylamino-5-chlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid 102-104
103	5-Chlor-7-methylisatosäureanhydrid	2-Amino-5-chlor-3-methyl-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid-dihydrochloridsalz 233-236

#### Beispiel 104

#### N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-benzolpropanamid

Eine Mischung von 1,50 g 3-Phenylpropionsäure, 1,62 g 1,1'-Carbonyldiimidazol und 40 ml Tetrahydrofuran wird 3 h gerührt und mit 2,0 g 1H-Imidazol-1-propanamin versetzt. Die Mischung wird 18 h gerührt, mit 5 ml Wasser versetzt und die Reaktionsmischung 30 min bei Rückflußtemperatur erhitzt. Die Mischung wird konzentriert und mit 10 ml 1N Natriumhydroxid und 100 ml Methylenchlorid versetzt. Die Schichten werden abgetrennt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Das angestrebte Produkt wird als Öl erhalten, welches in das Fumaratsalz überführt wird, Fp. 90 bis 92°C.



- 42 - 48.

Arbeitet man nach der Verfahrensweise dieses Beispiels und verwendet die entsprechenden Säuren, so erhält man die in Tabelle XVI aufgeführten Produkte der Beispiele 105 bis 110.

Tabelle XVI

Bsp.	Säure	Produkt	Fp., °C
105	4-Phenylbuttersäure	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-benzolbutanamid	Öl
106	3-Phenylbuttersäure	N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-β-methylbenzolpropanamid	Öl
107	2-Phenylbuttersäure	α-Ethyl-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzolacetamid	Öl
108	1-Phenyl-1-cyclopropan-carbonsäure	1-Phenyl-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-cyclopropancarboxamid	Öl
109	trans-2-Phenylpropan-1-carbonsäure	2-Phenyl-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-cyclopropancarboxamid	Öl
110	2-Phenylcyclopentanessigsäure	2-Cyclopentyl-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzolacetamid	Öl

Beispiel 111N-Benzyl-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid

Eine Mischung von 4,58 g N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid, 40 ml Dimethylformamid und 0,96 g 50%igem Natriumhydrid in Öl wird 2 h gerührt und mit 2,62 g Benzylbromid versetzt. Die Mischung wird 24 h gerührt, zur Entfernung des Dimethylformamids konzentriert, mit Wasser und Methylenchlorid verdünnt und die Schichten werden getrennt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Das Öl wird zweimal mit Hexan gewaschen und erneut konzentriert. Das angestrebte Produkt wird in Form eines Öls erhalten.

2008

3406416

- 45 - 49.

Beispiel 112N-Ethyl-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-benzamid

Die obige Verbindung wird erhalten, wenn man Ethylbromid anstelle des bei dem Verfahren von Beispiel 111 verwendeten Benzylbromids einsetzt.

Beispiel 1133-(1H-Imidazol-1-yl)-2-methylpropanamin

Eine Mischung von 15,0 g Imidazol und 25 ml Methacrylnitril wird 18 h bei Rückflußtemperatur erhitzt und dann zur Entfernung flüchtigen Materials konzentriert. Der Rückstand wird mit 150 ml Ethanol, 75 ml Ammoniumhydroxid und 6 g Raneynickel-Katalysator vermischt und in einer Parr-Hydrierapparatur unter Wasserstoffdruck reduziert, bis die Reduktion vollständig ist. Der Katalysator wird durch Filtration entfernt und die Mutterlauge konzentriert, um die Lösungsmittel zu entfernen. Das verbleibende Öl wird in den Reaktionen ohne weitere Reinigung verwendet.

Beispiele 114 bis 117Substituierte N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]-benzamide

Durch Umsetzung mit den Benzoylchloriden der Tabelle XVII gemäß dem Verfahren des Beispiels 27 erhält man die Produkte der folgenden Tabelle XVII.

Tabelle XVII

<u>Bsp.</u>	<u>Benzoylchlorid</u>	<u>Produkt</u>	<u>Fp., °C</u>
114	4-Chlorbenzoylchlorid	4-Chlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]-benzamid, Fumarat	141-144
115	3-Chlorbenzoylchlorid	3-Chlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]-benzamid	Glas

- 44 - 50.

Tabelle XVII (Forts.)

116	3,4-Dichlorbenzoylchlorid	3,4-Dichlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]-benzamid	Glas
117	4-Brombenzoyl	4-Brom-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]-benzamid	141-144

Beispiele 118 bis 121

3-(1H-Imidazol-1-yl)-butanamin

Setzt man Crotonnitril mit Imidazol gemäß der Verfahrensweise des Beispiels 113 um, so erhält man 3-(1H-Imidazol-1-yl)-butanamin als Öl. Durch Umsetzung dieses Diamins mit dem geeigneten Benzoylchlorid nach dem Verfahren des Beispiels 27 erhält man die in der folgenden Tabelle XVIII aufgeführten Produkte.

Tabelle XVIII

Bsp.	Benzoylchlorid	Produkt	Fp., °C
118	3-Chlorbenzoylchlorid	3-Chlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-butyl]-benzamid	107-109
119	3,4-Dichlorbenzoylchlorid	3,4-Dichlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-butyl]-benzamid	159-161
120	4-Brombenzoylchlorid	4-Brom-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-butyl]-benzamid	122-124
121	4-Chlorbenzoylchlorid	4-Chlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-butyl]-benzamid	102-104

Beispiel 122

3-(1H-Imidazol-1-yl)-1-phenylpropanamin

Eine Lösung von 6,0 g 3-(1H-Imidazol-1-yl)-propiophenon in 100 ml Methanol wird gerührt und dann werden 23,1 g Ammoniumacetat und anschließend 1,35 g Natriumcyanoborhydrid zugesetzt. Nach 6 Tagen bei Zimmertemperatur werden 60 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure zugesetzt und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mit 65 ml 10N Natriumhydroxid, 25 g Natriumchlorid und

- 45-51.

200 ml Methylenchlorid behandelt und die Schichten werden abgetrennt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert, wobei man 5,4 g des angestrebten Produkts als Öl erhält. Setzt man dieses Öl mit 4-Chlorbenzoylchlorid und 4-Brombenzoylchlorid gemäß dem Verfahren des Beispiels 27 um, so erhält man die in Tabelle XIX aufgeführten Verbindungen.

Tabelle XIX

<u>Bsp. Verbindungen</u>	<u>Fp., °C</u>
123 4-Chlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-1-phenylpropyl]-benzamid	160-162
124 4-Brom-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-1-phenylpropyl]-benzamid	158-163

Beispiel 125

N-[3-(1H-Imidazol-yl)-propyl]-phthalamidsäure

Eine Mischung von 0,01 Mol Phthalsäureanhydrid, 0,01 Mol 3-(1H-Imidazol-1-yl)-propanamin und 30 ml Methylenchlorid wird 3 h bei Zimmertemperatur gerührt und konzentriert. Der Rückstand wird Ethanol umkristallisiert, wobei man das angestrebte Produkt, Fp. 160 bis 162°C, erhält. Ersetzt man das Phthalsäureanhydrid dieses Beispiels durch 3-Fluorphthalsäureanhydrid, 4,5-Dichlorphthalsäureanhydrid und 4-Methylphthalsäureanhydrid, so erhält man die in der folgenden Tabelle XX aufgeführten Verbindungen.

Tabelle XX

<u>Bsp. Verbindungen</u>	<u>Fp., °C</u>
126 3-Fluor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-phthalamidsäure	160-162
127 4-Methyl-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-phthalamidsäure	161-163
128 4,5-Dichlor-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-phthalamidsäure	176-178

- 46 - 52.

Beispiel 1292-[4-(1H-Imidazol-1-yl)-butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Eine Mischung von 0,01 Mol Phthalsäureanhydrid und 0,01 Mol 1H-Imidazol-1-butanamin wird 1 h bei 160°C in einem Ölbad erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt und das Produkt mittels HPLC unter Verwendung von Ethylacetat und einer Silikagelsäule gereinigt. Der Schmelzpunkt beträgt 75 bis 77°C.

Setzt man 4-Bromphthalsäureanhydrid mit dem entsprechenden Amin gemäß dem Verfahren des Beispiels 129 um, so erhält man die folgenden Verbindungen.

Tabelle XXI

<u>Bsp. Verbindungen</u>	<u>Fp., °C</u>
130 4-Brom-2-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion	Öl
131 4-Brom-2-[4-(1H-imidazol-1-yl)-butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion	110-112
132 4-Brom-3-[3-(1H-imidazol-1-yl)-butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion	Öl
133 4-Brom-2-[5-(1H-imidazol-1-yl)-pentyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion	102-104

Beispiele 134 und 135Substituierte 2-[4-(1H-Imidazol-1-yl)-butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dione

Durch Umsetzung von 1H-Imidazol-1-butanamin mit anderen Phthalsäureanhydrid-Derivaten nach der Verfahrensweise des Beispiels 129 erhält man die folgenden Verbindungen.

<u>Bsp. Verbindungen</u>	<u>Fp., °C</u>
134 4-Chlor-2-[4-(1H-imidazol-1-yl)-butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion	80-83
135 4,5-Dichlor-2-[4-(1H-imidazol-1-yl)-butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion	105-108

- 47-53.

Beispiele 136 bis 139

Durch Umsetzung von 1H-Imidazol-1-propanamin mit substituierten Phthalsäureanhydriden nach dem Verfahren des Beispiels 129 erhält man die folgenden Verbindungen.

Tabelle XXII

Bsp.	Verbindungen	Fp., °C
136	4-Methyl-2-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion	83-85
137	4-Nitro-2-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion	141-143
138	4,5-Dichlor-2-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion	145-152
139	3-Chlor-2-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion	92-94

Beispiel 140

4-Amino-2-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Eine Mischung von 0,1 Mol 4-Nitro-2-[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion, 200 ml Ethanol, 0,1 Mol 12N Chlorwasserstoffsäure und 1,0 g Pd/C-Katalysator wird in einer Parr-Hydrierapparatur unter einem anfänglichen H<sub>2</sub>-Druck von 45 psi (0,2 bar) reduziert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt, wobei man die angestrebte Verbindung in Form des Hydrochloridsalzes erhält.

Beispiel 141

2-[4-(1H-Imidazol-1-yl)-butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Eine Mischung von 0,1 Mol 2-(4-Brombutyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion und 0,1 Mol des Silbersalzes von Imidazol wird 8 h in 300 ml Dimethylformamid erhitzt. Die Reaktionsmischung wird zur Entfernung des Lösungsmittels kon-

- 48-54.

zentriert und der Rückstand mit 200 ml Toluol gekocht und filtriert, um unlösliches Material zu entfernen. Die Toluolschicht wird konzentriert und das angestrebte Produkt mittels HPLC unter Verwendung von Ethylacetat und einer Silikagelsäule gereinigt.

B e i s p i e l 142

2-[4-(1H-Imidazol-1-yl)-butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Ein Gemisch von 0,01 Mol Phthalimid und 0,01 Mol 1H-Imidazol-1-butanamin wird 1 h in einem Ölbad bei 140°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt, wobei man das angestrebte Produkt erhält.

B e i s p i e l 143

2-[4-(1H-Imidazol-1-yl)-butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Ein Gemisch von 0,02 Mol Kaliumphthalimid, 0,01 Mol N-(4-Brombutyl)-imidazol-hydrobromid und 100 ml Dimethylformamid wird allmählich auf 80°C erhitzt und 3 h bei dieser Temperatur gehalten. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels HPLC unter Verwendung von Ethylacetat und einer Silikagelsäule gereinigt.

B e i s p i e l 144

4-Chlor-N-[4-(1H-imidazol-1-yl)-2-butinyl]-benzamid

Eine Mischung von 27,8 g N-(4-Brom-2-butinyl)-phthalimid, 9,0 g Natriumimidazol und 150 ml Dimethylformamid wird 3 h bei 80°C erhitzt und dann zur Entfernung des Lösungsmittels konzentriert. Der Rückstand wird mit 500 ml heißem Toluol extrahiert und die Toluolschicht zu einem viskosen Öl eingengt, das mittels HPLC unter Entwicklung mit Ethylacetat weitergereinigt wird, wobei man 2-[4-(1H-Imidazol-1-yl)-2-butinyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion, Fp. 139 bis 141°C, erhält.

Eine Mischung von 0,05 Mol 2-[4-(1H-Imidazol-1-yl)-2-butinyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion, 0,05 Mol Hydrazinhydrat und 100 ml Ethanol wird 3 h auf dem Dampfbad erhitzt und anschließend mit 100 ml 3N Chlorwasserstoffsäure behandelt und dann weitere 2 h bei Rückflußtemperatur erhitzt. Das unlösliche Material wird abfiltriert, die Mutterlauge auf ein geringes Volumen konzentriert und erneut filtriert. Das restliche flüchtige Material wird abdestilliert und der Rückstand mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung behandelt. Das 4-(1H-Imidazol-1-yl)-butinamin wird in Methylenchlorid extrahiert und durch Konzentrieren dieser Lösung als Öl isoliert.

Eine Mischung von 2,68 g 4-(1H-Imidazol-1-yl)-butinamid, 20 ml 1N Natriumhydroxid und 75 ml Methylenchlorid wird gerührt und mit 2,6 ml 4-Chlorbenzoylchlorid versetzt. Die Mischung wird 18 h gerührt, mit 5 ml 1N Natriumhydroxid versetzt und die Schichten werden abgetrennt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert, wobei man die angestrebte Verbindung erhält.

#### B e i s p i e l 145

4,5-Dichlor-2-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Eine Mischung von 4,34 g 4,5-Dichlorphthalsäureanhydrid und 2,78 g 3-(4-Methyl-1H-imidazol-1-yl)-propanamin wird 40 min in einem Ölbad bei 165°C erhitzt. Die Mischung wird dann mit 100 ml Toluol gekocht. Die Toluolschicht konnte sich auf Zimmertemperatur abkühlen und wurde dann durch Filtrieren von unlöslichem Material befreit. Die Toluolschicht wird zur Entfernung des Lösungsmittels konzentriert und der kristalline Rück-



- 50-56

stand aus Ethylacetat umkristallisiert, wobei man die angestrebte Verbindung, Fp. 147 bis 151°C, erhält.

Beispiel 146

4-Chlor-N-[4-(1H-imidazol-1-yl)-2-butenyl]-benzamid-carboxamid

Eine Mischung von 100 g 1,4-Dichlorbuten, 74 g Kalium-phthalimid und 1500 ml Dimethylformamid wird 24 h bei Zimmertemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird zur Entfernung des Lösungsmittels konzentriert und der Rückstand in 2000 ml siedendem Hexan aufgenommen und erneut konzentriert. Der Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Man erhält 46 g N-(4-Chlor-2-butenyl)-isoindol-1,3(2H)-dion, Fp. 79 bis 81°C.

Eine Mischung von 23,5 g N-(4-Chlor-2-butenyl)-isoindol-1,3(2H)-dion, 11,0 g Natriumimidazol und 200 ml Dimethylformamid wird 18 h auf dem Dampfbad erhitzt und zur Entfernung des Lösungsmittels konzentriert. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und erneut konzentriert. Der Rückstand wird in heißem Ethylacetat gelöst und wird abkühlen gelassen. Man erhält N-[4-(1H-Imidazol-1-yl)-2-butenyl]-isoindol-1,3(2H)-dion, Fp. 106 bis 108°C.

Eine Mischung von 26,8 g N-[4-(1H-Imidazol-1-yl)-2-butenyl]-isoindol-1,3(2H)-dion, 4,85 ml Hydrazinhydrat und 250 ml Ethanol wird 6 h bei Rückflußtemperatur erhitzt. Die Mischung wird abgekühlt, mit 225 ml 3N Chlorschwefelsäure versetzt und erneut 3 h bei Rückflußtemperatur erhitzt. Das Präzipitat wird abfiltriert und

22.02.84

3406416

- 51 - 57.

die Mutterlauge nochmals konzentriert und dann mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung behandelt. Extraktion mit Methylenchlorid liefert 4-(1H-Imidazol-1-yl)-2-butenamin in Form eines Öls.

Eine Lösung von 1,65 g 4-(1H-Imidazol-1-yl)-2-butenamin, 60 ml Methylenchlorid und 12 ml 1N Natriumhydroxid wird gerührt und mit 1,6 ml 4-Chlorbenzoylchlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 18 h gerührt, mit 40 ml Methylenchlorid und 5 ml 1N Natriumhydroxid versetzt und die Schichten werden abgetrennt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert, wobei man die angestrebte Verbindung, Fp. 124 bis 126°C, erhält.